

ep-116974

-1- (WPAT)

ACCESSION NUMBER
SECONDARY ACCESSION
TITLE

84-214725/35
C84-090186
11-Aryl-oestradiene derivs. - with
anti:gestagenic and anti:mineralocorticoid
activity

DERWENT CLASSES
PATENT ASSIGNEE
INVENTORS

B01 B05
(SCHD) SCHERING AG
ANNEN K, BEIER S, HOFMEISTER H, LAURENT H,
NEEF G, ROHDE R, SAUER G, WIECHERT R

PRIORITY

83.02.18 83DE-3306124 83.02.18 83DE-3306121

NUMBERS

7 patent(s) 13 country(s)

PUBLICATION DETAILS

EP-116974 A 84.08.29 * (8435) G 19p
R: AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE
DE3306121 A 84.09.06 (8437)
JP59157099 A 84.09.06 (8442)
US4536401 A 85.08.20 (8536)
EP-116974 B 86.10.29 (8644) E
R: AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE
DE3461090 G 86.12.04 (8650)
JP93018837 B 93.03.15 (9315) 18p
C07J-001/00

CITATIONS

Based on JP59157099
DE2748250; EP--57115; FR2244497; FR2342990;
FR2377418; FR--97572; GB2017708; GB2073201;
US2900383; WO8303099; EP--97572
1.Jnl.Ref

APPLICATION DETAILS

84EP-101721 84.02.20
83DE-3306121 83.02.18
84JP-024557 84.02.14
84US-581853 84.02.21
84JP-024557 84.02.14

MAIN INT'L CLASS.

C07J-001/00

SECONDARY INT'L CLASS.

A61K-031/56 A61K-031/565 A61K-031/58
A61K-031/585 C07J-021/00 C07J-031/00
C07J-033/00 C07J-041/00 C07J-043/00
C07J-063/00 C07J-071/00

ABSTRACT

EP-116974 A
11beta-Aryl-oestradienes of formula (I) are
new. In the formula R' = NR₁R₂, O-NR₁R₂, SR₃
or OR₄; where R₁ and R₂ = 1-4C alkyl or NR₁R₂
is a 5- or 6-membered ring opt. contg.
another N, O or S heteroatom; R₃ = Me, Et or
Ph; R₄ = Me, Et, Pr, CH₂OMe, allyl or
CH₂CH₂NMe₂; R' = H, Me or Et; and X is a gp.
of formula e.g. (a) or (b) where Y is a gp.
of formula e.g. (g) or (h).
17 Cpds. (I); including
3-(11beta-(4-dimethylaminophenyl)
17-beta-hydroxy-3-oxo-4,9(10)
-oestradien-17alpha-yl)propionic acid lactone
(Ia) and the corresp. K salt, are
specifically claimed.

USE - (I) have combined antigestagenic and antimineralocorticoid activity without significant antiglucocorticoid activity. They may be used for termination of pregnancy, induction of menstruation and treatment of hyperaldosteronism, hypertension, oedema and other aldosterone-induced disorders. (0/0)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

Anmeldenummer: 84101721.3

Anmeldetag: 20.02.84

Int. Cl.³: C 07 J 41/00
C 07 J 1/00, C 07 J 21/00
C 07 J 33/00, C 07 J 43/00
C 07 J 63/00, C 07 J 71/00
A 61 K 31/565, A 61 K 31/58

Priorität: 18.02.83 DE 3306121
18.02.83 DE 3306124

Veröffentlichungstag der Anmeldung:
29.08.84 Patentblatt 84/35

Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT Berlin
und Bergkamen
Müllerstrasse 170/178 Postfach 65 03 11
D-1000 Berlin 65(DE)

Erfinder: Neef, Günter, Dr.
Darmstädter Strasse 9
D-1000 Berlin 15(DE)

Erfinder: Sauer, Gerhard, Dr.
Königsbacher Zeile 47 A
D-1000 Berlin 28(DE)

Erfinder: Wiechert, Rudolf, Prof. Dr.
Petzower Strasse 8 A
D-1000 Berlin 37(DE)

Erfinder: Hofmeister, Helmut, Dr.
Weislingenstrasse 4
D-1000 Berlin 28(DE)

Erfinder: Rohde, Ralph, Dr.
Schwatlowstrasse 4
D-1000 Berlin 45(DE)

Erfinder: Annen, Klaus, Dr.
Seegfelder Strasse 194
D-1000 Berlin 20(DE)

Erfinder: Laurent, Henry, Dr.
Glambecker Weg 21
D-1000 Berlin 28(DE)

Erfinder: Beier, Sybille, Dr.
Umlandstrasse 121
D-1000 Berlin 31(DE)

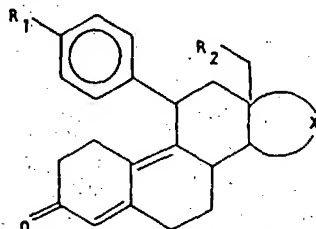
Erfinder: Losert, Wolfgang, Prof. Dr.
Landshuter Strasse 22
D-1000 Berlin 30(DE)

Erfinder: Elger, Walter, Dr.
Schorlemer Allee 12 B
D-1000 Berlin 33(DE)

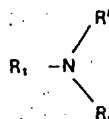
Erfinder: Henderson, David Dr.
Jahnstrasse 19
D-1000 Berlin 28(DE)

11-Beta-Aryl-Estradiene, Verfahren zu deren Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate.

11β-Aryl-Estradiene der allgemeinen Formel I



(I),



mit R' und R'' in der Bedeutung von jeweils Alkyl mit 1 bis 4
 Kohlenstoffatomen oder R' und R'' unter Einschluß von N in
 der Bedeutung eines 5- oder 6 gliedrigen heterocyclischen

/...

Ringes, wobei im Ring außer N noch ein weiteres Heteroatom N, O oder S enthalten sein kann und die entsprechenden N-Oxide.

-SR^m mit R^m in der Bedeutung von Methyl, Ethyl oder Phenyl und

-OR^m mit R^m in der Bedeutung von Methyl, Ethyl, Propyl, Methoxymethyl, Allyl oder β-Dimethylaminoethyl und R₂ ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe bedeuten und

X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen hat.

Die Verbindungen der Formel I besitzen anästhetische und antimineralcorticoide Wirkungen.

Die Erfindung betrifft neue 11 β -Aryl-Estradiene, Verfahren zu deren Herstellung und diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Präparate gemäß der Patentansprüche.

11 β -Aryl-Steroide sind bereits bekannt. So werden beispielsweise 11 β -Aryl-17 α -propinyl- und -ethinyl-4,9(10)-estradiene in der europäischen Patentanmeldung 82400025.1 (Publikations-Nr. 0057115) als Verbindungen mit antigestagener und antiglucocorticoider Wirkung beschrieben.

Es wurde nun gefunden, daß die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I antigestagene und antimineralcorticoide Wirkungen besitzen. Das gleichzeitige Auftreten von antigestagener und antimineralcorticoider Wirkung bei einer Substanz ist bisher noch nicht beschrieben worden. Überraschenderweise treten die beiden Effekte bei den neuen Verbindungen auch bei oraler Applikation in einer gegenüber den Verbindungen des Standes der Technik vergleichbaren Wirkungsstärke auf, wobei bei einigen erfindungsgemäßen Verbindungen die antigestagene und bei anderen die antimineralcorticoide Wirkung überwiegt. Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind damit prinzipiell sowohl zur Fertilitätskontrolle als auch zur Behandlung von Krankheitszuständen geeignet, an denen ein Hyperaldosteronismus beteiligt ist.

Die antimineralcorticoide Wirkung wurde im Antialdosteron-test bestimmt. In diesem Test wurden adrenaletomierte, mit Fluocortolon und Fluocortoloncapronat substituierte, nüchterne Wistar-Ratten mit 1,0 - 2,0 - 4,0 mg Prüfsubstanz pro Tier behandelt. Die Prüfsubstanz wurde als Kristallsuspension in NaCl/Myrj 53 oral appliziert. Eine Stunde nach der Applikation erhielten die Tiere eine intravenöse Dauerinfusion von physiologischer Kochsalzlösung mit einem Zusatz von 0,15 µg Aldosteron pro Tier pro Stunde. Von der dritten bis zur zehnten Stunde wurden stündlich Na- und K-Salzausscheidung gemessen, und es wurden der Na/K-Quotient sowie der Quotient $\log \text{Na (100)}/\text{K}$ ermittelt.

Als Prüfsubstanzen dienten das erfindungsgemäße 11ß-(4-Dimethylaminophenyl)-17ß-hydroxy-17α-(3-hydroxypropyl)-4,9(10)-estradien-3-on (A) und das bekannte Spironolakton (B).

In der folgenden Tabelle 1 werden die Na/K- und $\log \text{Na (100)}/\text{K}$ -Quotienten sowie die relativen Antialdosteronwirkungen (RW) von A bezogen auf B = 1 zusammengestellt.

T a b l e 1

Antialdosteronetest

Std.	Na / K						log Na (100) / K						RW	
	A (mg)			B (mg)			RW	A (mg)			B (mg)			
	1.0	2.0	4.0	1.0	2.0	4.0		1.0	2.0	4.0	1.0	2.0		4.0
3.	2.33	5.66	6.54	3.30	5.39	6.23	0.95	2.30	2.70	2.71	2.49	2.70	2.71	0.76
4.	0.91	2.86	4.19	1.73	2.19	4.53	0.91	1.90	2.42	2.53	2.04	2.26	2.49	1.04
5.	0.82	2.11	3.21	0.99	1.69	3.37	1.02	1.82	2.28	2.37	1.83	2.13	2.34	1.17
6.	0.76	1.79	3.14	0.94	1.65	3.31	0.96	1.73	2.18	2.37	1.75	2.08	2.31	1.12
7.	0.89	1.55	3.31	0.84	1.57	3.64	0.95	1.89	2.16	2.39	1.76	2.06	2.37	1.22
8.	0.84	1.02	3.50	0.51	1.11	3.37	1.07	1.77	1.94	2.37	1.50	1.89	2.34	1.27
9.	0.82	0.96	3.87	0.65	0.97	3.33	1.07	1.81	1.93	2.37	1.57	1.80	2.33	1.29
10.	0.96	1.09	2.84	0.40	1.08	2.63	1.16	1.89	1.96	2.30	1.45	1.85	2.21	1.60

0116974

Die Tabelle zeigt, daß die erfindungsgemäße Verbindung A etwa gleiche Wirksamkeit besitzt wie Spironolakton.

Zur Kennzeichnung der antigestagenen Wirkung wurde die abortive Wirkung bestimmt.

Die Versuche wurden an weiblichen Ratten im Gewicht von ca. 200 g durchgeführt. Nach erfolgter Anpaarung wurde der Schwangerschaftsbeginn durch Nachweis von Spermien in Vaginalabstrichen gesichert. Der Tag des Spermien-nachweises gilt als Tag 1 der Gravidität (= d1 p.c.).

Die Behandlung der Tiere mit der jeweils zu testenden Substanz bzw. dem Lösungsmittel erfolgte nach der Nidation der Blastocysten von d5 p.c. bis d7 p.c. An d9 p.c. wurden die Tiere getötet und die Uteri auf Implantate und Resorptionsstellen hin untersucht. Von allen Uteri wurden Fotos angefertigt. Das Fehlen von Implantaten wurde als Abort gewertet.

Die Testsubstanzen wurden in einem Benzylbenzoat-Rizinusöl-Gemisch (Verhältnis 1+9) gelöst. Das Vehikelvolumen pro Einzeldosis betrug 0.2 ml. Die Behandlung erfolgte subcutan.

Testsubstanzen waren die erfindungsgemäße Verbindung A und das in der europäischen Patentanmeldung 82 400 025.1 beschriebene 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(propin-1-yl)-4,9(10)-estradien-3-on (C).

T a b e l l e 2Abortivtest bei der graviden Ratte

Substanz	Dosis mg/Tier/Tag s.c.	n Abort-positiv / n Gesamt
A	10,0	4/4
	3,0	4/4
	1,0	0/4
C	3,0	4/4
	1,0	2/4
	0,3	0/4

Aus Tabelle 2 ist zu entnehmen, daß sowohl die erfindungsgemäße Verbindung A als auch die bekannte Verbindung C bei einer Dosis von 3,0 mg abortiv voll wirksam ist.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen im Gegensatz zur bekannten Verbindung C keine nennenswerte antigluco-corticoide, sondern antimineralcorticoide Nebenwirkung. Bei der Anwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Antigestagene zur Aufhebung von Schwangerschaften bzw. zur frühen Auslösung einer Menstruation ist eine anti-mineralcorticoide Wirkung nicht schädlich und in Fällen des Hyperaldosteronismus sogar erwünscht.

Die Behandlung von bestimmten Formen des Aldosteronismus, der Hypertonie, von Odemen und anderer durch Aldosteron bedingter Störungen kann auch das Hauptanwendungsgebiet der Verbindungen der allgemeinen

Formel I sein.

Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Präparate, die Verbindungen der allgemeinen Formel I enthalten.

Die pharmakologisch wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können nach an sich bekannten Methoden der Galenik zu pharmazeutischen Präparaten für die orale oder parenterale Applikation verarbeitet werden.

Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen liegt beim Menschen bei 10 bis 1000 mg pro Tag.

In den Verbindungen der allgemeinen Formel I stellt der Arylrest in 11 β -Stellung des Steroidgerüsts einen durch R₁ in para-Stellung substituierten Phenylrest dar. Wenn R₁ für



mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei die Methyl- und die Ethylgruppe bevorzugt sind. Die Gruppe



für einen heterocyclischen Fünf- oder Sechsring, der außer N- und C-Atome auch noch zusätzlich ein O- oder S-Atom enthalten kann; beispielsweise genannt seien der Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino-, Morpholino-, Oxa- und Thiazolidino- sowie Thiadiazolidinoring. Unter



N-Oxide verstanden werden, wie zum Beispiel Dimethylamino-N-Oxid, Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino- usw. N-Oxid.

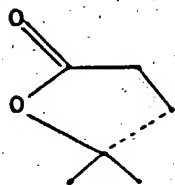
Der in Formel I durch R^V, R^{VI}, R^{VII} und R^{VIII} dargestellte Rest ist ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise der Methyl- oder Ethylrest.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I werden erfindungsgemäß nach dem Verfahren gemäß Anspruch 20 hergestellt.

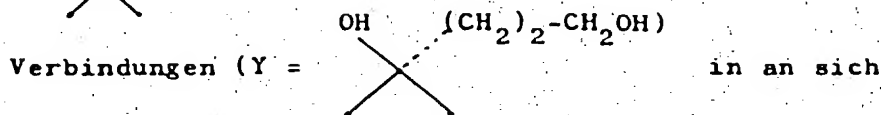
Ausgehend von den 17 α -Oxypropyl-17 β -hydroxy-Verbindungen der allgemeinen Formel II wird zur Wasserabspaltung unter Ausbildung der 4(5)-Doppelbindung und zur gleichzeitigen Ketalspaltung und Entfernung gegebenenfalls vorhandener weiterer mit Säure abspaltbarer Schutzgruppen mit Säure oder einem sauren Ionenaustauscher behandelt.

Die saure Behandlung erfolgt in an sich bekannter Weise, indem man die Verbindung der Formel II, die eine 3-Ketalgruppe und eine 5 α -Hydroxygruppe und eine gegebenenfalls O-geschützte 17 α -(3-hydroxypropyl)-Gruppe enthält, in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, wie wäßrigem Methanol, Ethanol oder Aceton, löst und auf die Lösung katalytische Mengen Mineral- oder Sulfonsäure, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Perchlorsäure oder p-Toluolsulfonsäure oder eine organische Säure, wie Essigsäure, so lange einwirken läßt, bis Wasser abgespalten ist und Schutzgruppen entfernt sind. Die Umsetzung, die bei Temperaturen von 0 bis 100 °C abläuft, kann auch mit einem sauren Ionenaustauscher vorgenommen werden. Der Verlauf der Umsetzung kann mit analytischen Methoden, beispielsweise durch Dünnschichtchromatographie entnommener Proben, verfolgt werden.

Werden Endprodukte der Formel I gewünscht, in denen Y für



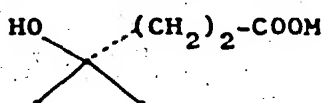
steht, so werden die 17 α -(3-Hydroxypropyl)-



bekannter Weise oxydiert. Die Bedingungen bei der Oxydation sind abhängig von der Natur des Substituenten R₁ in Formel I. Der Fachmann wird von Fall zu Fall entscheiden, welche der bekannten Methoden die geeignete ist und welche nicht in Frage kommt. Ist R₁ zum Beispiel ein Dialkylamino- oder Alkylthioest, so sind Chromsäurereagenzien zur Oxidation ungeeignet, da diese primär an der Dialkylamino- oder Alkylthiogruppe angreifen. In diesen Fällen müssen Oxidationsmittel, wie Silbercarbonat/Celite (Fetizon-Reagenz; M. Fetizon und M. Golfier, Compt. rend. 267 (1968) 900) oder Platin/Sauerstoff (H. Muxfeldt et al., Angewandte

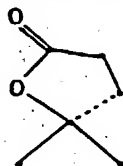
Chemie, Int. Ed. 1 (1962) 157) Verwendung finden. Ist R_1 dagegen eine Alkoxygruppe, so können auch Oxydationsmittel, wie Jones' Reagenz, Chromsäure-Pyridin, Pyridiniumdichromat oder Pyridiniumchlorochromat verwendet werden.

Werden Endprodukte der Formel I gewünscht, in denen Y für



mit $M = \text{Alkalimetall}$ steht, so werden

die 17-Spirolaktone ($Y =$



) ebenfalls in

bekannter Weise umgesetzt. Hierzu wird das Lakton mit verdünnter Alkalilauge behandelt, wobei sich das Alkalisalz der 17 α -Propionsäure bildet. Alkalisalze sind Kalium-, Natrium- oder Lithiumsalze, wobei das Kaliumsalz bevorzugt ist.

Ausgehend von den Oxiranen der allgemeinen Formel II, die aus den entsprechenden 17-Ketonen mit Trimethylsulfoniumjodid hergestellt werden, wird zunächst der 17-Spiro-Heterocyclus nach b) und c) bzw. nach a) eine Vorstufe des Heterocyclus [21-(1,1-Dimethyl-sulfinyl)] gebildet.

Nach a) erfolgt die Umsetzung der Verbindung der allgemeinen Formel II mit tert. Butylmethylsulfoxid und Alkylolithium in Tetrahydrofuran. Als Alkylolithium sind zum Beispiel Methyl- und n-Butyllithium geeignet.

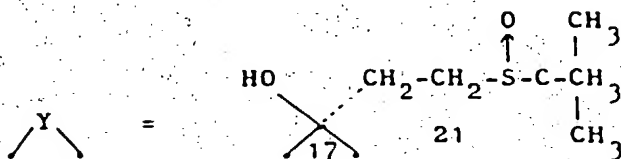
Nach b) wird die Verbindung der allgemeinen Formel II zunächst mit Alkylamin, insbesondere Methyl- oder Ethylamin, in Gegenwart von Säure, wie p-Toluolsulfonsäure, auf 80 bis 150 °C erhitzt. Die so erhaltene 17 α -Alkylaminomethyl-Verbindung wird anschließend mit Kohlensäuredialkylester, insbesondere -dimethyl- oder diethylester, in Gegenwart einer Base, wie Kalium-tert.-butylat oder Alkali-propionat oder -phenylat, unter Rückfluß erhitzt. Nach dieser Methode wird das /17(B-1')-Spiro-5'7-oxazolidin-2-on unter gleichzeitiger Wasserabspaltung und Ausbildung der 4(5)-Doppelbindung erhalten.

Nach einer anderen Methode wird die Verbindung der allgemeinen Formel II mit N-Alkylurethan und Kalium-tert.-butylat in Hexamethylphosphorsäuretriamid zum /17(B-1')-Spiro-5'7-oxazolidin-2-on umgesetzt. Die Umsetzung erfolgt bei Temperaturen von etwa 80 bis 150 °C. Als N-Alkylurethan sind N-Methyl- und N-Ethylurethan besonders geeignet.

Nach c) wird die Verbindung der allgemeinen Formel II zunächst mit Alkylamin, insbesondere Methyl- oder Ethylamin, in Gegenwart von Säure, wie p-Toluolsulfonsäure, auf 80 bis 150 °C erhitzt. Die so erhaltene 17α-Alkylaminomethyl-Verbindung wird anschließend bei 0 bis 20 °C mit Thionylchlorid in Gegenwart von Triethylamin behandelt und liefert 17(β-1')-Spiro-5'7/1,2,3-oxathiazolidin-2-oxid.

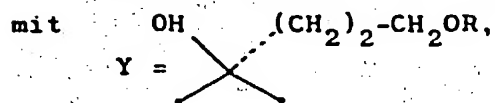
Zur anschließenden Wasserabspaltung aus der 5α-Hydroxyverbindung unter Ausbildung der 4(5)-Doppelbindung und gleichzeitiger Ketalspaltung läßt man nach a), b) und c) eine wäßrige Säure, beispielsweise wäßrige Essigsäure, bei Temperaturen von 0 bis 100 °C einwirken.

Der Ringschluß zum 17(β-1')-Spiro-5'7/1,2-Oxathiolan-2-Oxid erfolgt nach a) durch Umsetzung der 21-(1,1-Dimethylsulfinyl)-Verbindung



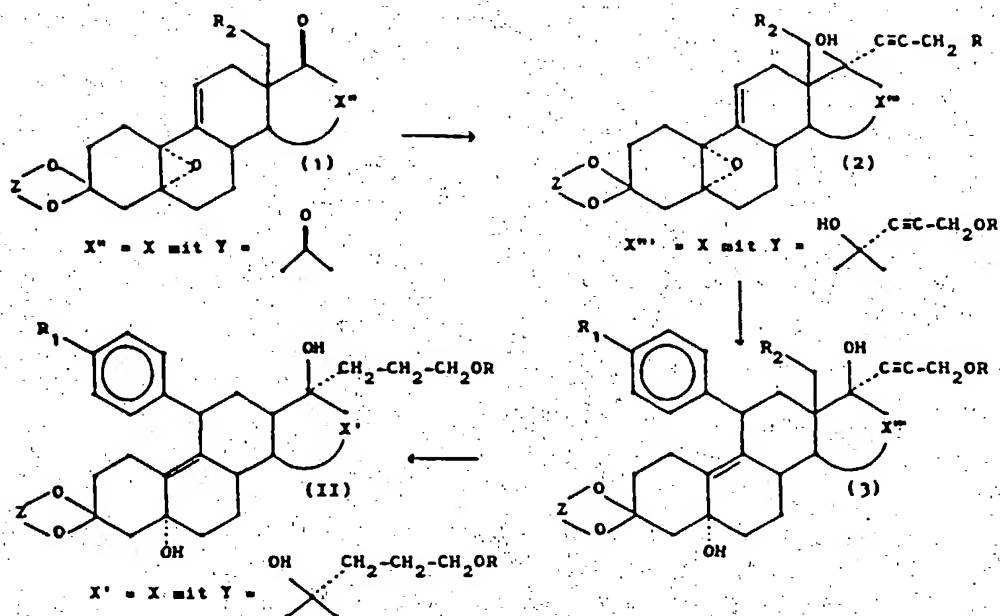
mit N-Chlor- oder N-Bromsuccinimid in Gegenwart von Wasser.

Die zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens benötigten Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II



wobei R ein Wasserstoffatom oder eine im sauren Milieu leicht abspaltbare Gruppe darstellt, können nach bekannten Verfahren hergestellt werden. Als leicht abspaltbare Gruppen kommen Alkoxyalkylgruppen, wie Methoxymethyl, Ethoxymethyl, oder ringgeschlossene Ether, wie Tetrahydropyran, infrage.

Die Herstellung der Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II soll anhand des folgenden Reaktionsschemas erläutert werden:



Oxirane (1) gemäß europäischer Patentanmeldung Nr. 82400025.1 (Publikations-Nr. 0057115) werden mit metallierten Derivaten des Propargylalkohols, zum Beispiel mit 1-Lithium-3-tetrahydropyran-2'-yloxypropin-1, zu den 17 α -/3-oxygenierten-1-propinyl-17 β -hydroxy-Verbindungen (2) umgesetzt. Die Einführung des 11 β -Arylrestes zu (3) erfolgt entweder durch Cu(I)-katalysierte Grignard-Reaktion mit den entsprechenden Arylmagnesiumhalogeniden (Tetrahedron Letters 1979, 2051) oder durch Umsetzung mit gemischten Organocupraten des Typs $R_2Cu(CN)Li_2$ (J. Am. Chem. Soc. 103 (1981) 7672). Die Hydrierung von (3) zu den Ausgangsverbindungen (II) muß unter Bedingungen durchgeführt werden, die ausschließlich den Angriff an der C-C-Dreifachbindung gewährleisten, ohne die tetrasubstituierte 9(10)-Doppelbindung abzusättigen. Das gelingt zum Beispiel, wenn bei Raumtemperatur und Normaldruck in Lösungsmittel, Methanol, Ethanol, Propanol, Tetrahydrofuran (THF) oder Essigester, unter Zusatz von Edelmetall-Katalysatoren, wie Platin oder Palladium, hydriert wird.

Im folgenden wird die Herstellung einiger Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II näher erläutert:

- 1 a) Zu einer Lösung von 35,7 g 3-Tetrahydropyran-2'-yloxy-1-propin in 760 ml absolutem Tetrahydrofuran tropft man unter Eiswasserkühlung 208 ml einer 15 %igen Lösung von n-Butyllithium in Hexan. Nach Zugabe rührt man weitere 15 Minuten bei +5 bis +10 °C und gibt anschließend tropfenweise eine Lösung von 23,7 g 3,3-(2,2-Dimethyl-propan-1,3-dioxy)-5 α , 10 α -oxido-9(11)-estren-17-on in 470 ml absolutem THF hinzu. Man rührt danach 20 Minuten bei 25 °C, gießt daraufhin die Reaktionslösung in ca. 5 l Eiswasser und extrahiert mit Essigester. Der Essigesterextrakt wird über Natriumsulfat/Aktivkohle getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach Filtration über Aluminiumoxid mit Hexan/Essigester als Elutionsmitteln erhält man 29,3 g 3,3-(2,2-Dimethyl-propan-1,3-dioxy)-5 α , 10 α -oxido-17 α -/3-(tetrahydropyran2-yloxy)-1-propinyl-9(11)-estren-17 β -ol als farbloses Öl.
- b) Eine Suspension von 5,28 g Magnesium (Späne) in 275 ml absolutem THF wird sukzessive mit 0,05 ml Methyliodid und einer Lösung von 50,27 g 4-Bromdimethylanilin in 245 ml absolutem THF versetzt. Man rührt bis zur vollständigen Auflösung des Magnesiums in einer Argon-Atmosphäre, wobei die Innentemperatur 50 °C nicht übersteigen soll. Anschließend kühlt man auf +5 °C, versetzt die Grignard-Lösung mit 1,12 g CuCl und rührt 15 Minuten bei +5 - +10 °C. Im Anschluß daran wird eine Lösung von 29,3 g des unter a) erhaltenen Produkts in 275 ml absolutem THF hinzugetropft und 5 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Dann wird die Reaktionslösung in ca. 4 l Eiswasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Die Chroma-

tographie des so erhaltenen Rohprodukts über Aluminiumoxid mit Hexan/Essigester ergibt 32,6 g 11B-(4-Dimethylaminophenyl)-3,3-(2,2-dimethylpropan-1,3-dioxy)-17 α - $\bar{3}$ -(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-propinyl-9(10)-estren-5 α ,17 β -diol als gelbliches Öl.

- c) Eine Lösung von 2,0 g des unter b) erhaltenen Produkts in 20 ml Ethanol wird nach Zusatz von 120 mg Palladiumkohle (10 %) bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach 2 Stunden und einer H₂-Aufnahme von 141 ml filtriert man vom Katalysator ab und engt das Filtrat ein. Das so gewonnene Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in Beispiel 1 eingesetzt.

- 2 a) Gemäß 1 a) setzt man 22,6 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-18-methyl-5 α ,10 α -oxido-9(11)-estren-17-on (Schmelzpunkt 156 - 158 °C) mit 1-Lithio-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-propin-1 um und erhält 25,4 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-18-methyl-5 α ,10 α -oxido-17 α - $\bar{3}$ -(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-propinyl-9(11)-estren-17 β -ol als farbloses Öl.

- b) Zu einer Suspension von 4,3 g Magnesium (Späne) in 40 ml absolutem THF tropft man bei 25 °C zunächst 0,1 ml Methyljodid, dann eine Lösung von 40 g p-Dimethylaminoethoxy-phenylbromid (hergestellt nach D. Lednicer et al., J. Med. Chem. 8, 52 (1964)) in 200 ml absolutem THF. Man rührt bis zur vollständigen Auflösung des Magnesiums bei einer Badtemperatur von maximal 70 °C. Nach dem Abkühlen auf 0 °C gibt man 820 mg CuCl hinzu und rührt 20 Minuten bei 0 °C. Sodann wird eine Lösung von 15,9 g des unter a) erhaltenen Produkts in 120 ml

absolutem THF hinzug tropft. Man rührt 16 Stunden bei 25 °C, gießt in Eiswasser und extrahiert mit Essigester. Die Chromatographie über Aluminiumoxid (neutral, III) mit Hexan/Essigester ergibt 17,1 g gelbliches Öl.

- c) Die Hydrierung von 3,4 g des unter b) erhaltenen Produkts nach 1 c) ergibt 3,4 g 11B-4-(2-Dimethylaminoethoxy)-phenyl-7-3,3-(2,2-dimethyl-propan-1,3-dioxy)-18-methyl-17α-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-propyl-7-9(10)-estren-5α,17B-diol.

- 3 a) Aus 2,4 g Magnesium in 120 ml absolutem THF und 11,6 ml 4-Bromanisol wird wie unter 1 b) beschrieben ein Grignard-Reagenz hergestellt und mit 260 mg CuCl versetzt. Eine Lösung von 6,4 g des unter 1 a) hergestellten Addukts in 80 ml absolutem THF wird bei 0 °C hinzugetropt. Die Reaktionslösung wird 4 Stunden bei 25 °C gerührt und wie unter 1 b) aufgearbeitet. Man erhält 7,15 g öliges Produkt.

- b) 7,15 g des unter a) erhaltenen Produkts werden wie unter 1 c) hydriert. Man erhält 7,05 g Rohprodukt, das ohne weitere Reinigung in Beispiel 3 weiter verwendet wird.

- 4 a) Aus 6,7 g Propargyl-tetrahydropyranyläther in 100 ml THF und 40 ml n-Butyllithium (15 % in Hexan) wird unter den Bedingungen von 1 a) die lithiumorganische Verbindung hergestellt und mit 4,63 g 3,3-(2,2-Dimethyl-propan-1,3-dioxy)-16B-methyl-5α, 10α-oxido-9(11)-estren-17-on umgesetzt. Nach Chromatographie erhält man 4,22 g 3,3-(2,2-Dimethyl-propan-1,3-dioxy)-16B-methyl-5α, 10α-oxido-17α-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-prop-1-ynyl-7-9(11)-estren-17B-ol als kristallines Isomerengemisch vom Schmelzpunkt 156 - 166 °C.

- b) Aus 1,23 g Magnesiumspänen in 100 ml absolutem THF, 11,48 g 4-Dimethylaminophenylbromid in 50 ml absolutem THF, 0,03 ml Methyljodid und 230 mg CuCl wird unter den Bedingungen von 1 b) ein Grignard-Reagenz hergestellt und mit 3,55 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-16 β -methyl-5 α ,10 α -oxido-17 α -(3-tetrahydropyran-2-yloxy-prop-1-ynyl)-9(11)-estren-17 β -ol umgesetzt. Man erhält nach Chromatographie 3,56 g 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-3,3-(2,2-dimethylpropan-1,3-dioxy)-16 β -methyl-17 α -[3]-(tetrahydropyran-2-yloxy)-prop-1-ynyl]-9(10)-estren-5 α ,17 β -diol als öliges Isomerengemisch.
- c) Hydrierung von 3,56 g des Produkts der Grignard-Reaktion unter den Bedingungen von 1 c) ergibt 3,42 öliges 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-3,3-(2,2-dimethylpropan-1,3-dioxy)-16 β -methyl-17 α -[3]-(tetrahydropyran-2-yloxy)-propyl]-9(10)-estren-5 α ,17 β -diol.
- 5 a) Zu einer Suspension von 1,02 g Magnesiumspänen und 0,05 ml Methyljodid in 25 ml absolutem Tetrahydrofuran wird eine Lösung von 10,5 g 4-(2,5-Dimethylpyrrol-1-yl)brombenzol (hergestellt nach J.Chem.Soc. 1951, 3155) in 40 ml absolutem Tetrahydrofuran in der Weise getropft, daß die Temperatur nach Anspringen der Reaktion 45 °C nicht überschreitet. Nach Auflösung des Magnesiums kühlt man auf 0 °C, gibt 210 mg CuCl hinzu, rührt 15 Minuten bei 0 °C und tropft schließlich eine Lösung von 4,00 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-5 α ,10 α -oxido-17 α -[3]-(tetrahydropyran-2-yloxy)prop-1-ynyl]-9(11)-estren-17 β -ol in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran zu. Anschließend läßt man über Nacht bei Raumtemperatur rühren, gießt das Reaktionsgemisch auf Eiswasser und extrahiert mit Essigester. Durch Chromatographie an Al₂O₃ (neutral, III) mit Hexan/Essigester erhält man 4,42 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-11 β -[4-(2,5-Dimethylpyrrol-1-yl)phenyl]-17 α -[3]-(tetrahydropyran-2-yloxy)-prop-1-ynyl]-9(10)-estren-5 α ,17 β -diol als blaß-gelben festen Schaum.

- b) 4,15 g des unter a) erhaltenen Produkts werden in 50 ml Ethanol unter Zusatz von 400 mg Palladiumkohle (10 %) unter Normalbedingungen hydriert. Nach Aufnahme von 290 ml H_2 wird vom Katalysator abfiltriert und eingeengt. Durch Chromatographie an Al_2O_3 (neutral, III) mit Hexan/Essigester erhält man 3,37 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-11 β -[4-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)phenyl]-17 α -[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)propyl]-9(10)-estren-5 α ,17 β -diol als blaßgelben festen Schaum.
- 6 a) 1,46 g Magnesiumspäne und 0,05 ml Methyliodid werden in 15 ml absolutem Tetrahydrofuran vorgelegt. Anschließend tropft man eine Lösung von 14,5 g N-(4-Bromphenyl)piperidin (hergestellt nach J. Am. Chem. Soc. 75, 5280 (1953)) in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran in der Weise zu, daß die Temperatur nach Anspringen der Reaktion 45 °C nicht überschreitet. Nach Auflösung des Magnesiums kühlt man auf 0 °C, gibt 450 mg $CuCl$ hinzu, rührt 15 Minuten bei 0 °C und tropft schließlich eine Lösung von 6,0 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-5 α ,10 α -oxido-17 α -[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)prop-1-ynyl]-9(11)-estren-17 β -ol in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran zu. Anschließend läßt man über Nacht bei Raumtemperatur rühren, gießt das Reaktionsgemisch auf Eiswasser und extrahiert mit Essigester. Durch Chromatographie an Al_2O_3 (neutral, III) mit Hexan/Essigester erhält man 7,0 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-11 β -(4-piperidinophenyl)-17 α -[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)prop-1-ynyl]-9(10)-estren-5 α ,17 β -diol als farblosen festen Schaum.

b) 7,0 g des unter a) erhaltenen Produkts werden in 250 ml Ethanol unter Zusatz von 680 mg Palladiumkohle (10 %) unter Normalbedingungen hydriert. Nach Aufnahme von 470 ml H₂ wird vom Katalysator abfiltriert und eingeengt. Man erhält so 6,86 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-11 β -(4-piperidinophenyl)-17 α - β -(tetrahydropyran-2-yloxy)propyl-7-9(10)-estren-5 α ,17 β -diol als farbloses Öl, welches ohne weitere Aufreinigung in der folgenden Stufe eingesetzt wird (Beispiel 8).

7 a) 2,16 g Magnesiumspäne und 0,05 ml Methyliodid werden in 15 ml absolutem Tetrahydrofuran vorgelegt. Anschließend tropft man eine Lösung von 13,5 g N-(4-Bromphenyl)pyrrolidin (hergestellt nach J.Am.Chem.Soc. 75, 5280 (1953)) in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran in der Weise zu, daß die Temperatur des Reaktionsgemisches nach Anspringen der Reaktion 45 °C nicht überschreitet. Nach Auflösung des Magnesiums kühlt man auf 0 °C, gibt 450 mg CuCl hinzu, rührt 15 Minuten bei 0 °C und tropft schließlich eine Lösung von 6,0 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-5 α ,10 α -oxido-17 α - β -(tetrahydropyran-2-yloxy)prop-1-ynyl-7-9(11)-estren-17 β -ol in 70 ml absolutem Tetrahydrofuran zu. Anschließend läßt man über Nacht bei Raumtemperatur rühren, gießt das Reaktionsgemisch auf Eiswasser und extrahiert mit Essigester. Durch Chromatographie an Al₂O₃ (neutral, III) mit Hexan/Essigester erhält man so 7,0 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-11 β - β -(pyrrolidin-1-yl)phenyl-7-17 α - β -(tetrahydropyran-2-yloxy)prop-1-ynyl-7-9(10)-estren-5 α ,17 β -diol als farblosen festen Schaum.

- b) Eine Lösung von 7,0 g des unter a) erhaltenen Produkts in 250 ml Ethanol wird nach Zusatz von 670 mg Palladiumkohle (10 %) bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach einer Aufnahme von 470 ml H_2 filtriert man vom Katalysator ab, engt das Filtrat ein und chromatographiert an Al_2O_3 (neutral, III) mit Hexan/Essigester. Man erhält so 6,3 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-11 β -[4-(pyrrolidin-1-yl)phenyl]-17 α -[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)propyl]-9(10)-estren-5 α ,17 β -diol als farblosen Schaum.

Beispiel 1

3-[11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 β -hydroxy-3-oxo-4,9(10)-estradien-17 α -yl]-propionsäure-lakton

1,96 g 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-3,3-(2,2-dimethylpropan-1,3-dioxy)-17 α -[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-propyl]-9(10)-estren-5 α ,17 β -diol werden in 19 ml 70 %iger wäßriger Essigsäure aufgenommen und 3 Stunden bei 60 °C gerührt. Anschließend gießt man in Eiswasser, stellt durch Zugabe von konzentrierter wäßriger NH₃-Lösung einen pH-Wert von ca. 10 ein und extrahiert mit Methylenchlorid. Nach Filtration des Rohprodukts über Kieselgel (Hexan/Essigester) erhält man 1,15 g 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-4,9(10)-estradien-3-on als festen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,60 ppm (s, 3H, H-18), 2,92 (s, 6H, N(CH₃)₂); 3,71 (m, 2H, CH₂OH); 4,34 (m, 1H, H-11); 5,77 (m, 1H, H-4); 6,66 und 7,00 (AA'BB'-System, je 2H, arom. H). UV (MeOH): λ 260 nm (ϵ = 16 990); 304 (19 720).

Eine Lösung von 1,0 g obigen Produkts in 150 ml Toluol wird nach Zusatz von 7,45 g Silbercarbonat auf Celite (hergestellt nach M. Fetizon and M. Golfier, Compt. rend., 1968, 267, 900) 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen filtriert man, wäscht den Filtrückstand gründlich mit Methylenchlorid aus und engt das Filtrat ein. Man erhält 730 mg des Laktons als amorphen Feststoff.

NMR (CDCl₃): δ = 0,68 ppm (s, 3H, H-18); 2,96 (s, 6H, N(CH₃)₂); 4,42 (m, 1H, H-11); 5,81 (m, 1H, H-4); 6,69 u. 7,02 (AA'BB'-, je 2H, arom. H).

Beispiel 2

3-{11B-/4-(2-Dimethylaminoethoxy)-phenyl7-17B-hydroxy-18-methyl-3-oxo-4,9(10)-estradien-17a-yl}-propionsäure-lakton

Eine Lösung von 3,4 g 11B-/4-(2-Dimethylaminoethoxy)-phenyl7-3,3-(2,2-dimethyl-propan-1,3-dioxy)-18-methyl-17a-/3-tetrahydropyran-2-yloxy)-propyl7-9(10)-estren-5a,17B-diol in 120 ml 90 %igen wäßrigen Ethanol wird nach Zusatz von 1,75 g p-Toluolsulfonsäure 15 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen gießt man in Eiswasser, stellt durch Zugabe von NH_3 -Lösung einen pH-Wert von 10,5 ein und extrahiert mit Methylenchlorid. Chromatographie über Kieselgel mit Hexan/Essigester ergibt 1,86 g 11B-/4-(2-Dimethylaminoethoxy)-phenyl7-17B-hydroxy-17a-(3-hydroxypropyl)-18-methyl-4,9(10)-estradien-3-on als festen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,32 ppm (t, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$);
2,32 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2,70 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$);
4,01 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 4,36 (m, 1H, H-11);
5,74 (m, 1H, H-4). UV (Methanol): λ_{max} 282 (10 400);
289 (13 600); 306 nm (ϵ = 18 720).

Oxidation von 1,6 g obigen Produkts unter den Bedingungen des Beispiels 1 (Absatz 2) ergibt 1,3 g des Laktons als gelbliches, amorphes Glas. IR (CHCl_3): 1730 cm^{-1} (Lakton-carbonyl); 1685 cm^{-1} (C = O).

Beispiel 33- β -Hydroxy-11 β -(4-methoxyphenyl)-3-oxo-4,9(10)-
estradien-17 α -yl-7-propionsäure-lakton

Eine Lösung von 7,05 g 3,3-(2,2-Dimethyl-propan-1,3-dioxy)-11 β -(4-methoxyphenyl)-17 α - β -tetrahydropyran-2-yloxy)-propyl-7-9(10)-estren-5 α ,17 α -diol wird in 50 ml 70 %ige wäßrige Essigsäure 2 Stunden bei 60 °C ührt. Nach dem Abkühlen gießt man in Wasser und extrahiert die saure, wäßrige Lösung mit Methylenchlorid. Chromatographie des so erhaltenen Rohprodukts über Kieselgel mit Hexan/Essigester ergibt 3,8 g 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxy-propyl)-11 β -(4-methoxy-phenyl)-4,9(10)-estradien-3-on als gelblichen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,56 ppm (s, 3H, H-18);
3,76 (s, 3H, OCH_3); 4,33 (m, 1H, H-11); 5,71 (m, 1H, H-4);
6,74 und 7,03 (AA'BB', je 2H, aromat. H).

Eine Lösung von 2,5 g des obig erhaltenen Produkts in 150 ml Methylenchlorid wird bei Raumtemperatur portionsweise mit 3,3 g Pyridiniumchlorochromat versetzt und anschließend 2 Stunden bei 25 °C gerührt. Danach filtriert man über Celite, wäscht das Filtrat zunächst mit NaHCO_3 -Lösung, dann mit gesättigter NH_4Cl -Lösung, trocknet über Natriumsulfat/Aktivkohle und engt ein. Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/Essigester liefert 1,45 g des Laktons.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,62 ppm (s, 3H, H-18);
3,77 (s, 3H, OCH_3); 4,40 (m, 1H, H-11); 5,77 (s, 1H, H-4);
6,91 (AA'BB', 4H, aromat. H).

Beispiel 4

11B-(4-Dimethylaminophenyl)-17B-hydroxy-17a-(3-hydroxypropyl)-16B-methyl-4,9(10)-estradien-3-on

Die Spaltung von 3,42 g 11B-(4-Dimethylaminophenyl)-3,3-(2,2-dimethyl-propan-1,3-dioxy)-16B-methyl-17a- β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-propyl-9(10)-estren-5 α ,17B-diol mit 60 ml 70 %iger wässriger Essigsäure unter den Bedingungen des Beispiels 1 ergibt 1,97 g 11B-(4-Dimethylaminophenyl)-17B-hydroxy-17a-(3-hydroxypropyl)-16B-methyl-4,9(10)-estradien-3-on als gelbliches Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,51 ppm (s, 3H, H-18);
 0,96 δ (J=7Hz), 3H, 16B- CH_3 ; 2,88 δ (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$);
 3,63 (m, 2H, CH_2OH); 4,32 (m, 1H, H-11);
 5,73 (s, 1H, H-4); 6,60 und 6,98 (AA'BB', je 2 H, aromat. H).

Beispiel 5

11B(4-Dimethylaminophenyl)-17a β -hydroxy-17a α -(3-hydroxypropyl)-D-homo-4,9(10)-estradien-3-on

Aus 1,43 g 3,3-(2,2-Dimethyl-propan-1,3-dioxy)-5 α ,10 α -oxido-D-homo-9(11)-estren-17a-on erhält man nach Durchführung der Reaktionssequenz 1a-d (1d = Beispiel 1) ohne Reinigung der Zwischenstufen 630 mg 11B-(4-Dimethylaminophenyl)-17a β -hydroxy-17a α -(3-hydroxypropyl)-D-homo-4,9(10)-estradien-3-on als gelblichen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,58 ppm (s, 3H, H-18);
 2,97 δ (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 4,36 (m, 1H, H-11); 5,74 (s, 1H, H-4);
 6,63 und 6,69 (AA'BB', je 2H, aromat. H).

Beispiel 6

11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-18-methyl-4,9(10)-estradien-3-on

Aus 4,32 g von unter 2 a) hergestelltem 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-18-methyl-5 α ,10 α -oxido-17 α -[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-prop-1-ynyl]-9(11)-estren-17 β -ol erhält man nach Umsetzung unter den Bedingungen von 1 b) - d) (1d = Beispiel 1) 2,25 g 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-18-methyl-4,9(10)-estradien-3-on als hellgelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,32 ppm [\bar{t} ($J=7\text{Hz}$), 3H, 13- CH_2 - CH_3]; 2,90 [\bar{s} , 6H, N(CH_3) $_2$]; 3,68 (m, 2H, CH_2OH); 4,31 (m, 1H, H-11); 5,72 (s, 1H, H-4); 6,63 und 7,03 (AA'BB', je 2H, aromat. H).
UV (Methanol): λ_{max} 260 nm (ϵ = 17 090); 307 (ϵ = 19500).

Beispiel 7

11 β -[4-(2,5-Dimethylpyrrol-1-yl)-phenyl]-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-4,9(10)-estradien-3-on

Eine Lösung von 0,98 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-11 β -[4-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)phenyl]-17 α -[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)propyl]-9(10)-estren-5 α ,17 β -diol und 100 mg p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat in 30 ml Ethanol wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach gießt man auf ein Gemisch aus 10 ml konzentrierter Ammoniaklösung und 50 g Eis und extrahiert mit Essigester. Die Chromatographie an Al_2O_3 (neutral, III) mit Hexan/Essigester ergibt 0,36 g 11 β -[4-(2,5-Dimethylpyrrol-1-yl)-phenyl]-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-4,9(10)-estradien-3-on als zitronengelben festen Schaum.

Beispiel 8

17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-11 β -(4-piperidino-phenyl)-4,9(10)-estra-dien-3-on

Eine Lösung von 6,86 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-11 β -(4-piperidinophenyl)-17 α -[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)propyl]-9(10)-estren-5 α ,17 β -diol in 150 ml 70 % Essigsäure wird über Nacht bei Raumtemperatur und anschließend 1 Stunde bei 50 °C gerührt. Nach dem Abkühlen gießt man auf ein Gemisch aus 30 ml konzentrierter Ammoniaklösung und 100 g Eis und extrahiert mit Essigester. Die Chromatographie an Kieselgel ergibt 4,1 g 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-11 β -(4-piperidinophenyl)-4,9(10)-estra-dien-3-on als zitronengelben festen Schaum.

Beispiel 9

17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-11 β -[4-(pyrrolidin-1-yl)phenyl]-4,9(10)-estra-dien-3-on

Eine Lösung von 6,3 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-11 β -[4-(pyrrolidin-1-yl)phenyl]-17 α -[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)propyl]-9(10)-estren-5 α ,17 β -diol in 150 ml 70 % Essigsäure wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend erwärmt man für eine Stunde auf 50 °C. Nach dem Abkühlen gießt man die Lösung auf ein Gemisch aus 30 ml konzentrierter Ammoniaklösung und 100 g Eis und extrahiert mit Essigester. Die Chromatographie an SiO₂ ergibt 3,5 g 17 β -Hydroxy-17 α -(hydroxypropyl)-11 β -[4-(pyrrolidin-1-yl)phenyl]-4,9(10)-estradien-3-on als zitronengelben festen Schaum.

Beispiel 10

Zu einer Suspension von 3,6 g 11 β -(4-Dimethylamino-phenyl)-3,3-ethylendioxy-5 α -hydroxy-9-estren-17-on und 3,3 g Trimethylsulfoniumjodid in 38 ml Dimethylformamid werden unter Argon bei Raumtemperatur 2,3 g Kalium-tert.-butylat innerhalb von 10 Minuten portionsweise gegeben. Nach 30 Minuten wird das Gemisch in Eis/Wasser eingerührt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, in Essigester gelöst und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Aceton/Hexan erhält man 3,1 g 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-3,3-ethylendioxy-9-estren-17 β -(1')-spiro-3'-oxiran-5 α -ol. Schmelzpunkt 128,0 °C (unter Zersetzung).

Beispiel 11

1,2 g 3,3-Ethylendioxy-5 α -hydroxy-11 β -(4-methoxyphenyl)-9-estren-17-on werden analog Beispiel 10 mit Trimethylsulfoniumjodid und Kalium-tert.-butylat in Dimethylformamid umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Aceton/Hexan werden 860 mg 3,3-Ethylendioxy-11 β -(4-methoxyphenyl)-9-estren-17 β -(1')-spiro-3'-oxiran-5 α -ol erhalten. Schmelzpunkt 98 °C (unter Zersetzung).

Beispiel 12

3 g tert.-Butylmethylsulfoxid in 35 ml absolutem Tetrahydrofuran werden tropfenweise unter Argon bei 0 °C mit 15,6 ml einer 1,6 mol. n-Butyllithium-Lösung in Hexan versetzt. Anschließend wird die Lösung von 4,6 g 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-3,3-ethylendioxy-9-estren-17 β -(1')-spiro-3'-oxiran-5 α -ol in 30 ml Tetrahydrofuran

zugetropft. Es wird bei Raumtemperatur 10 Stunden gerührt. Anschließend wird das Gemisch in Eis/Wasser eingerührt und mit Essigester extrahiert. Die Lösung wird mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Chromatographieren an Kieselgel mit Aceton/Hexan werden 3,9 g 11B-(4-Dimethylaminophenyl)-21-(1,1-dimethylethylsulfinyl)-3,3-ethylenedioxy-19-nor-17 α -pregn-9-en-5 α ,17B-diol als Diastereomerengemisch isoliert, das als fester Schaum anfällt.

Beispiel 13

3,6 g 3,3-Ethylenedioxy-11B-(4-methoxyphenyl)-9-estren-/17(B-1')-spiro-3'7-oxiran-5 α -ol werden analog Beispiel 12 mit tert.-Butylmethylethylsulfoxid zu 21-(1,1-Dimethylethylsulfinyl)-3,3-ethylenedioxy-11B-(4-methoxyphenyl)-19-nor-17 α -pregn-9-en-5 α ,17B-diol als Diastereomerengemisch umgesetzt. Man erhält nach Chromatographieren an Kieselgel mit Aceton/Hexan 2,3 g eines festen Schaumes.

Beispiel 14

1,8 g 11B-(4-Dimethylaminophenyl)-21-(1,1-dimethylethylsulfinyl)-3,3-ethylenedioxy-19-nor-17 α -pregn-9-en-5 α ,17B-diol (als Diastereomerengemisch) werden in 50 ml Eisessig und 20 ml Wasser 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man erhält 1,1 g 11B-(4-Dimethylaminophenyl)-21-(1,1-dimethylethylsulfinyl)-17B-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-3-on als Diastereomerengemisch, das als fester Schaum anfällt.

Beispiel 15

2,1 g 21-(1,1-Dimethylethylsulfinyl)-3,3-ethylendioxy-11 β -(4-methoxyphenyl)-19-nor-17 α -pregn-9-en-5 α ,17 β -diol (als Diastereomerengemisch) werden analog Beispiel 14 mit wäßrigem Eisessig zu 21-(1,1-Dimethylethylsulfinyl)-17 β -hydroxy-11 β -(4-methoxyphenyl)-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-3-on (Diastereomerengemisch) umgesetzt. Es werden 1,3 g als schaumiges Produkt erhalten.

Beispiel 16

1,6 g 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-21-(1,1-dimethylethylsulfinyl)-17 β -hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-3-on (Diastereomerengemisch) werden in 30 ml Tetrahydrofuran und 10 ml Wasser bei Raumtemperatur mit 520 mg N-Chlor-succinimid gerührt. Nach 2 Stunden wird das Gemisch mit Essigester verdünnt, mehrmals mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit Aceton/Hexan werden 420 mg 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-3-oxo-4,9-estradien / 17(1 β -1')-spiro-5'7//1,27-oxathiolan-2'-oxid vom Schmelzpunkt 98 °C erhalten.

Beispiel 17

1,3 g 21-(1,1-Dimethylethylsulfinyl)-17 β -hydroxy-11 β -(4-methoxyphenyl)-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-3-on (Diastereomerengemisch) werden analog Beispiel 16 mit N-Chlorsuccinimid umgesetzt. Man erhält nach Chromato-

graphieren an Kieselgel mit Aceton/Hexan als Diastereomerengemisch 180 mg 11 β -(4-Methoxyphenyl)-3-oxo-4,9-estradien /17(β -1')-spiro-5 $\overline{7}$ /1,2 $\overline{7}$ -oxathiolan-2'-oxid vom Schmelzpunkt 95 °C und 390 mg 11 β -(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-3-oxo-4,9-estradien /17(β -1')-spiro-5 $\overline{7}$ /1,2 $\overline{7}$ -oxathiolan-2'-oxid als festen Schaum.

Beispiel 18

- a) Es werden 1,5 g 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-3,3-ethylendioxy-9-estren/17(β -1')-spiro-3 $\overline{7}$ oxiran-5 α -ol mit 140 mg p-Toluolsulfonsäure und 5ml flüssigem Methylamin vermischt und in einem Stahlgefäß 17 Stunden bei 130 °C Ölbadtemperatur erwärmt. Nach dem Abkühlen und Öffnen des Bombenrohres wird überschüssiges Methylamin nach Überführung in eine Kristallisationschale abgedampft. Der Rückstand wird in Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser neutral gewaschen und nach dem Trocknen über Natriumsulfat eingeeengt. Man erhält 1,7 g 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-3,3-ethylen-dioxy-17 α -methylaminomethyl-9-estren-5 α ,17 β -diol als Rohprodukt.)
- b) Eine Lösung von 1,6 g 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-3,3-ethylendioxy-17 α -methylaminomethyl-9-estren-5 α ,17 β -diol und 800 mg Kalium-tert.-butylat in 10 ml Kohlensäuredimethylester wird 45 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Methylenchlorid verdünnt, mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Das Rohprodukt wird an 135 g Kieselgel mit einem Hexan-Aceton-Gradienten (0 - 60 % Aceton) gereinigt. Man isoliert 650 mg 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-3,3-ethylendioxy-3'-methyl-4,9-estradien/17(β -1')-spiro-5 $\overline{7}$ oxazolidin-2'-on vom Schmelzpunkt 223 - 229 °C.

$$[\alpha]_D^{25} = +101.5^\circ\text{C}.$$

Beispiel 19

490 mg 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-3,3-ethylenedioxy-3'-methyl-4,9-estradien/17(β -1')-spiro-5'7-oxazolidin-2'-on werden in 13,7 ml Eisessig und 5,3 ml Wasser 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt auf Eis/Wasser, stellt mit Kaliumhydroxyd (fest) schwach alkalisch, filtriert ab und nimmt den Rückstand in Methylenchlorid auf. Die organische Lösung wird nach dem Neutralwaschen und Trocknen eingeeengt. Man isoliert nach dem Chromatographieren an Kieselgel mit Hexan/Aceton 430 mg 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-3'-methyl-4,9-estradien/17(β -1')-spiro-5'7-oxazolidin-2',3-dion als schaumiges Produkt.

Beispiel 20

Ein Gemisch aus 2,8 g 3,3-Ethylenedioxy-11 β -(4-methoxyphenyl)-9-estren/17(β -1')-spiro-3'7-oxiran-5 α -ol, 8,4 g N-Methylurethan und 0,7 g Kalium-tert.-butylat werden in 20 ml Hexamethylphosphorsäuretriämid unter Argon 4 Stunden bei 130 °C gerührt. Man gibt anschließend auf Eis/Wasser und extrahiert das abgeschiedene ölige Produkt mit Methylenchlorid. Die organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man isoliert 710 mg 3,3-Ethylenedioxy-5 α -hydroxy-11 β -(4-methoxyphenyl)-3'-methyl-9-estren/17(β -1')-spiro-5'7-oxazolidin-2'-on als festen Schaum.

Beispiel 21

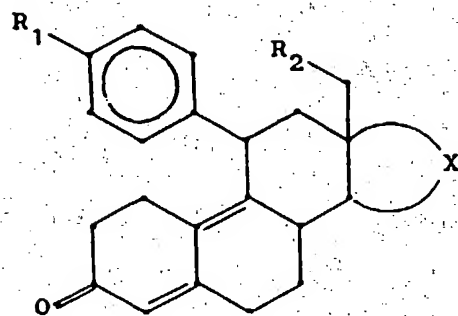
600 mg des in Beispiel 20 erhaltenen schaumigen Produkts werden unter den Bedingungen des Beispiels 19 mit 70 %ig wäßriger Essigsäure umgesetzt, aufgearbeitet und gereinigt. Man erhält 260 mg 11 β -(4-Methoxyphenyl)-3'-methyl-4,9-estradien/17(β -1')-spiro-5'7-oxazolidin-2',3-dion als amorphen Feststoff.

Beispiel 22

Es werden 10,5 g 3,3-Ethylendioxy-11 β -(4-methoxyphenyl)-9-estren /17(β -1')-spiro-3'7-oxiran-5 α -ol mit 1,05 g p-Toluolsulfonsäure und 35 ml flüssigem Methylamin vermischt und in einem Stahlgefäß 16 Stunden auf 130 °C Ölbadtemperatur erwärmt. Nach dem Abkühlen und Öffnen des Bombenrohres wird überschüssiges Methylamin abgedampft und der Rückstand auf ein Filter gebracht. Man wäscht mit Wasser neutral, nimmt das Rohprodukt in Essigester auf, filtriert ab und versetzt das auf 1/4 seines Volumens eingeeengte Filtrat mit Hexan. Es fallen 3,8 g 3,3-Ethylendioxy-11 β -(4-methoxyphenyl)-17 α -methylaminomethyl-9-estren-5 α ,17 β -diol als amorpher Stoff an, der in 30 ml Triethylamin gelöst wird. Man gibt bei 5 °C 3 ml Thionylchlorid tropfenweise zu, rührt 30 Minuten und gibt das Reaktionsgemisch in Eis/Wasser. Es wird mit Essigester extrahiert, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das so erhaltene Rohprodukt wird in 40 ml 70 %iger Essigsäure 3 Stunden bei 60 °C gerührt und anschließend wie in Beispiel 19 beschrieben aufgearbeitet. Man isoliert 900 mg 11 β -(4-Methoxyphenyl)-3'-methyl-3-oxo-4,9-estradien /17(β -1')-spiro-5'7/1,2,3'-oxathiazolidin-2'-oxid (als Diastereomergemisch) als schaumiges Produkt.

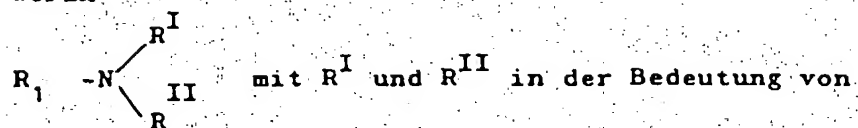
Patentansprüche für die Vertragsstaaten
BE, CH, DE, FR, GB, IT, LU, NL, SE

1.) 11 β -Aryl-Estradiene der allgemeinen Formel I



(I),

worin

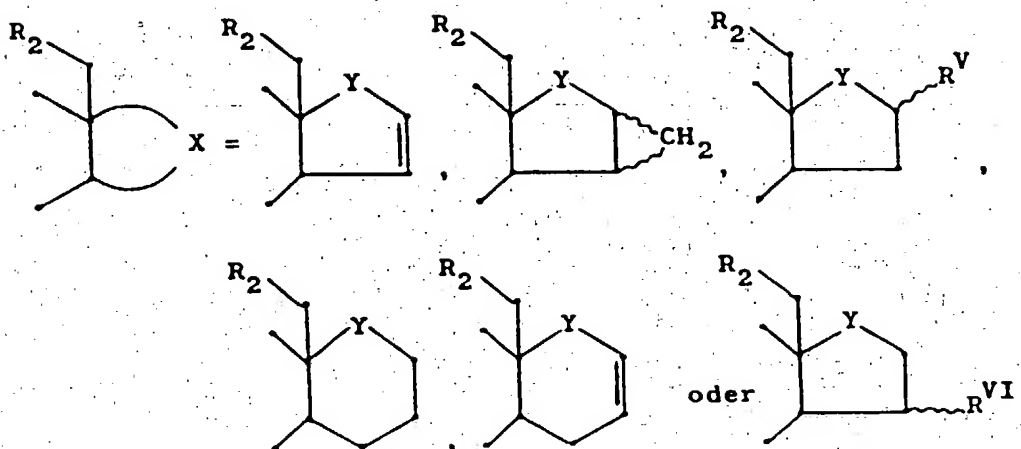


jeweils Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder
 R^I und R^{II} unter Einschluß von N in der Bedeutung
 eines 5- oder 6gliedrigen heterocyclischen
 Ringes, wobei im Ring außer N noch ein weiteres
 Heteroatom N, O oder S enthalten sein kann und die
 entsprechenden N-Oxide,

-SR^{III} mit R^{III} in der Bedeutung von Methyl, Ethyl
 oder Phenyl und

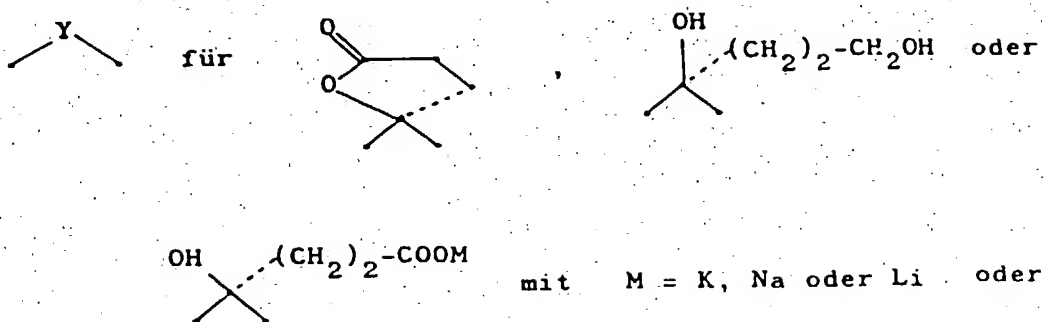
-OR^{IV} mit R^{IV} in der Bedeutung von Methyl, Ethyl,
 Propyl, Methoxymethyl, Allyl oder β -Dimethylamino-
 ethyl,

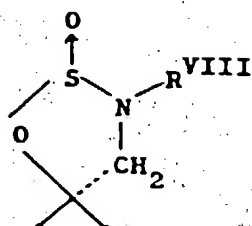
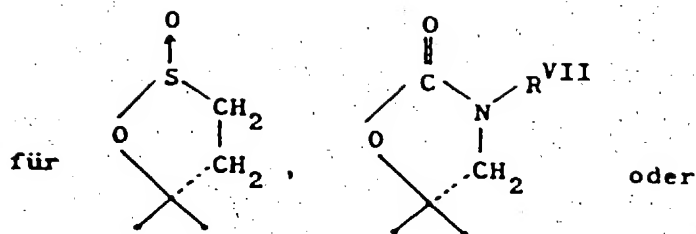
R_2 ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe
und



wobei

die Wellenlinien \sim andeuten, daß der Substituent
in α - oder β -Stellung und





steht, und

R^V und R^{VI} und R^{VII} und R^{VIII} jeweils Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten.

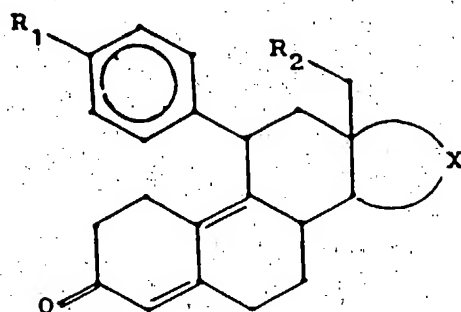
- 2.) 3-[11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 β -hydroxy-3-oxo-4,9(10)-estradien-17 α -yl]-propionsäure-lakton und -propionsäure-Kaliumsalz.
- 3.) 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-4,9(10)-estradien-3-on.
- 4.) 3-{11 β -[4-(2-Dimethylaminoethoxy)-phenyl]-17 β -hydroxy-18-methyl-3-oxo-4,9(10)-estradien-17 α -yl}-propionsäurelakton und -propionsäure-Kaliumsalz.
- 5.) 11 β -[4-(2-Dimethylaminoethoxy)-phenyl]-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-18-methyl-4,9(10)-estradien-3-on.
- 6.) 3-[17 β -Hydroxy-11 β -(4-methoxyphenyl)-3-oxo-4,9(10)-estradien-17 α -yl]-propionsäure-lakton und propionsäure-Natriumsalz.

- 7.) 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-11 β -(4-methoxyphenyl)-4,9(10)-estradien-3-on.
- 8.) 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-16 β -methyl-4,9(10)-estradien-3-on.
- 9.) 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-18-methyl-4,9(10)-estradien-3-on.
- 10.) 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 $\alpha\beta$ -hydroxy-17 $\alpha\alpha$ -(3-hydroxypropyl)-D-homo-4,9(10)-estradien-3-on.
- 11.) 11 β -[4-(2,5-Dimethylpyrrol-1-yl)-phenyl]-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-4,9(10)-estradien-3-on.
- 12.) 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-11 β -(4-piperidino-phenyl)-4,9(10)-estradien-3-on.
- 13.) 17 β -Hydroxy-17 α -(hydroxypropyl)-11 β -[4-(pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-4,9(10)-estradien-3-on.
- 14.) 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-3-oxo-4,9-estradien
/[17(β -1')]-spiro-5'7/[1,2]-oxathiolan-2'-oxid.
- 15.) 11 β -(4-Methoxyphenyl)-3-oxo-4,9-estradien
/[17(β -1')]-spiro-5'7/[1,2]-oxathiolan-2'-oxid.
- 16.) 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-3'-methyl-4,9-estradien
/[17(β -1')]-spiro-5'7-oxazolidin-2',3-dion.
- 17.) 11 β -(4-Methoxyphenyl)-3'-methyl-4,9-estradien
/[17(β -1')]-spiro-5'7-oxazolidin-2',3-dion.

18.) 11 β -(4-Methoxyphenyl)-3'-methyl-3-oxo-4,9-estradien
/[17(β -1')-spiro-5'7/[1,2,3]-oxathiazolidin-2'-oxid.

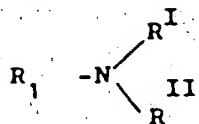
19.) Pharmazeutische Präparate, gekennzeichnet durch den
Gehalt an Verbindungen gemäß Anspruch 1 - 18.

20.) Verfahren zur Herstellung von 11 β -Aryl-Estradienen
der allgemeinen Formel I



(I),

worin



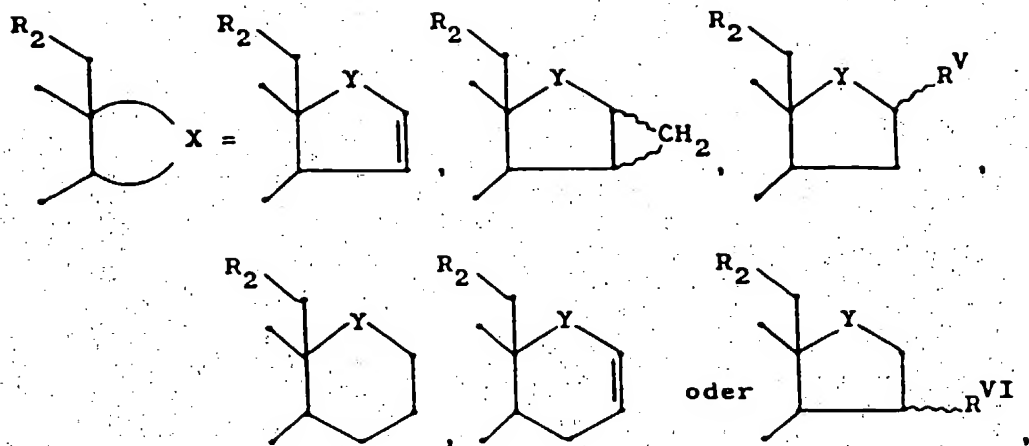
mit R^I und R^{II} in der Bedeutung von

jeweils Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder
R^I und R^{II} unter Einschluß von N in der Bedeutung
eines 5- oder 6gliedrigen heterocyclischen
Ringes, wobei im Ring außer N noch ein weiteres
Heteroatom N, O oder S enthalten sein kann und die
entsprechenden N-Oxide,

-SR^{III} mit R^{III} in der Bedeutung von Methyl, Ethyl
oder Phenyl und

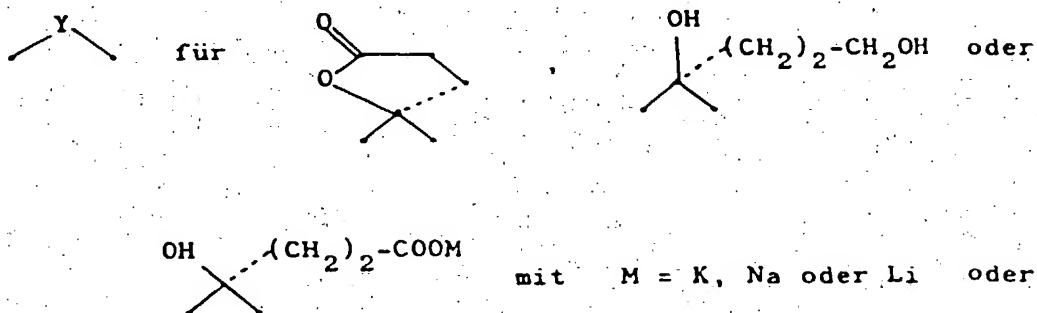
-OR^{IV} mit R^{IV} in der Bedeutung von Methyl, Ethyl,
Propyl, Methoxymethyl, Allyl oder β -Dimethylamino-
ethyl,

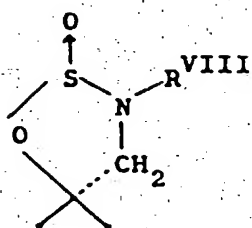
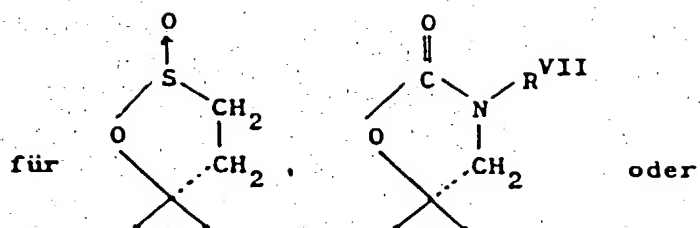
R_2 ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe
und



wobei

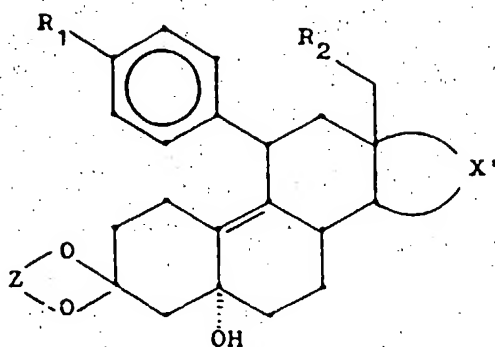
die Wellenlinien \sim andeuten, daß der Substituent
in α - oder β -Stellung und





steht, und

R^V und R^{VI} und R^{VII} und R^{VIII} jeweils Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel II



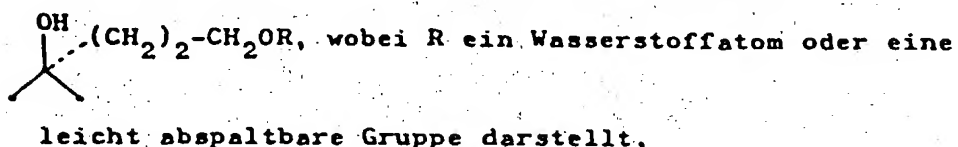
(II),

worin

R_1 und R_2 die in Formel I angegebene Bedeutung haben,

Z eine Ethylen- oder 2,2-Dimethylpropylengruppe darstellt und, falls

X' wie X in Formel I mit Y in der Bedeutung von



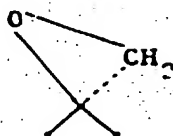
zur Herstellung von Verbindungen der Formel I mit



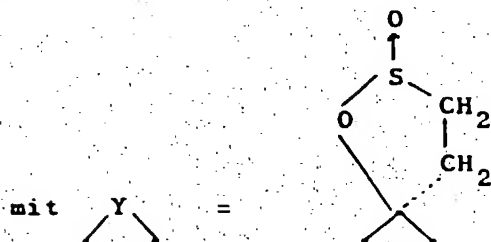
mit einer verdünnten Säure oder einem sauren Ionenaustauscher bei Temperaturen von 0 - 100 °C umgesetzt und gegebenenfalls die so erhaltene 17 α -(3-Hydroxypropyl)-Verbindung der allgemeinen Formel I in an sich bekannter Weise zum 17 α -Propionsäurelaktone oxidiert und gegebenenfalls den Laktone mit Alkali zum entsprechenden 17 α -Propionsäure-Alkalisalz öffnet,

und , falls

X' wie X in Formel I mit Y in der Bedeutung von

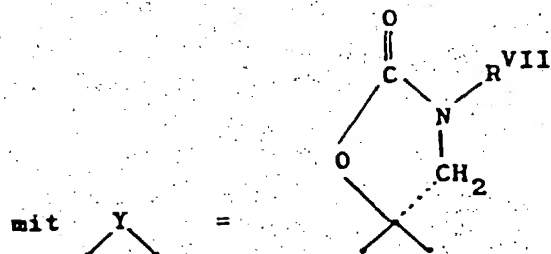


a) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I



mit tert.-Butylmethoxysulfoxid und Alkylolithium
in Tetrahydrofuran, dann mit verdünnter Säure und
anschließend mit N-Chlor- oder N-Bromsuccinimid
behandelt,

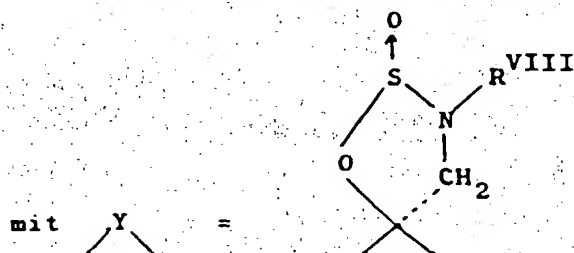
b) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I



mit Alkylamin in Gegenwart einer Säure, dann mit Kohlendisäuredialkylester in Gegenwart einer Base und anschließend mit verdünnter Säure oder

mit N-Alkylurethan und Kalium-tert.-butylat in Hexamethylphosphorsäuretriamid und dann mit verdünnter Säure umgesetzt und

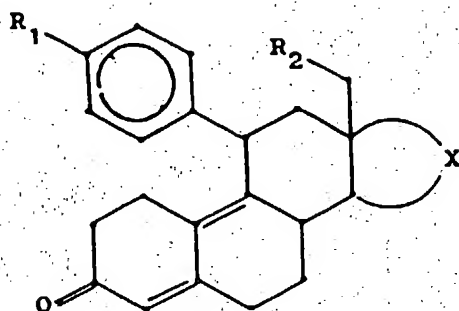
c) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I



mit Alkylamin in Gegenwart von Säure, dann mit Thionylchlorid in Triethylamin und anschließend mit verdünnter Säure behandelt.

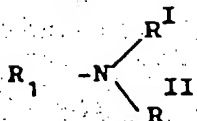
Patentanspruch für den Vertragsstaat AT

Verfahren zur Herstellung von 11 β -Aryl-Estradienen
der allgemeinen Formel I



(I),

worin



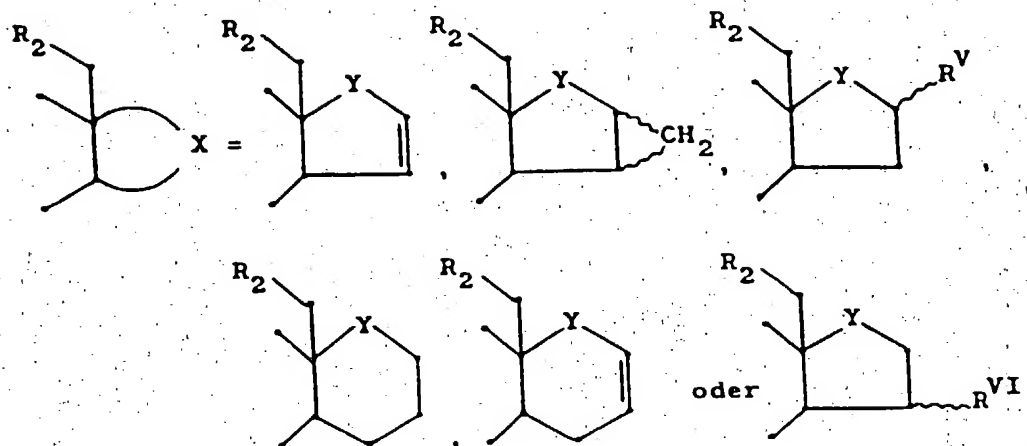
mit R^I und R^{II} in der Bedeutung von

jeweils Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder
R^I und R^{II} unter Einschluß von N in der Bedeutung
eines 5- oder 6gliedrigen heterocyclischen
Ringes, wobei im Ring außer N noch ein weiteres
Heteroatom N, O oder S enthalten sein kann und die
entsprechenden N-Oxide,

-SR^{III} mit R^{III} in der Bedeutung von Methyl, Ethyl
oder Phenyl und

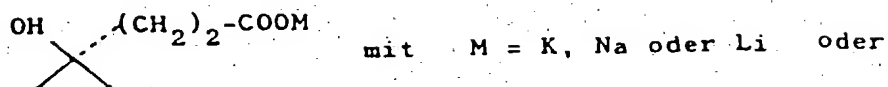
-OR^{IV} mit R^{IV} in der Bedeutung von Methyl, Ethyl,
Propyl, Methoxymethyl, Allyl oder β -Dimethylamino-
ethyl,

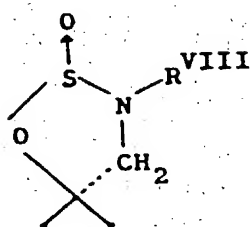
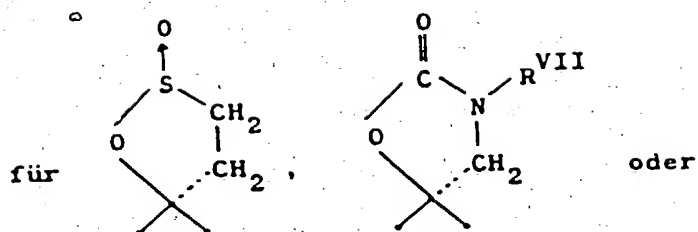
R_2 ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe
und



wobei

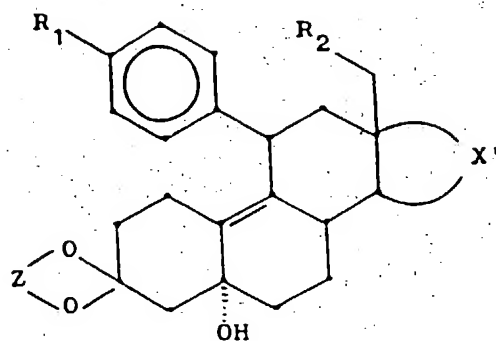
die Wellenlinien \sim andeuten, daß der Substituent
in α - oder β -Stellung und





steht, und

R^V und R^{VI} und R^{VII} und R^{VIII} jeweils Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel II



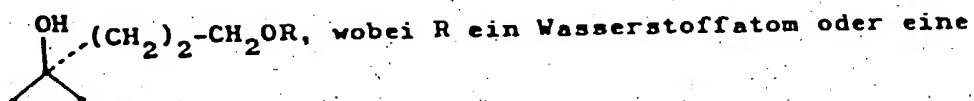
(II),

worin

R_1 und R_2 die in Formel I angegebene Bedeutung haben,

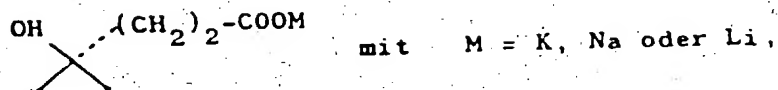
Z eine Ethylen- oder 2,2-Dimethylpropylengruppe darstellt und, falls

X' wie X in Formel I mit Y in der Bedeutung von



leicht abspaltbare Gruppe darstellt,

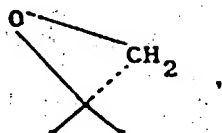
zur Herstellung von Verbindungen der Formel I mit



mit einer verdünnten Säure oder einem sauren Ionenaustauscher bei Temperaturen von 0 - 100 °C umgesetzt und gegebenenfalls die so erhaltene 17α-(3-Hydroxypropyl)-Verbindung der allgemeinen Formel I in an sich bekannter Weise zum 17α-Propionsäurelaktone oxydiert und gegebenenfalls den Laktone mit Alkali zum entsprechenden 17α-Propionsäure-Alkalisalz öffnet,

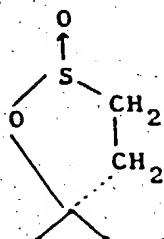
und , falls

X' wie X in Formel I mit Y in der Bedeutung von



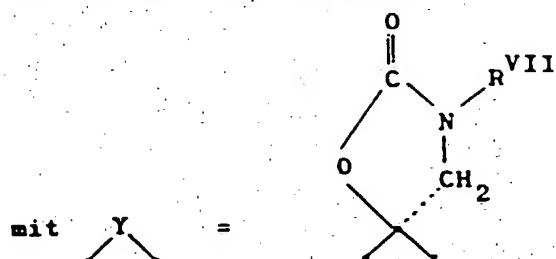
a) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I

mit  =



mit tert.-Butylmethoxysulfid und Alkylolithium
in Tetrahydrofuran, dann mit verdünnter Säure und
anschließend mit N-Chlor- oder N-Bromsuccinimid
behandelt.

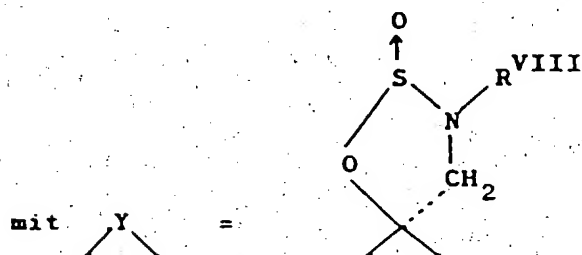
b) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I



mit Alkylamin in Gegenwart einer Säure, dann mit Kohlendisäuredialkylester in Gegenwart einer Base und anschließend mit verdünnter Säure oder

mit N-Alkylurethan und Kalium-tert.-butylat in Hexamethylphosphorsäuretriamid und dann mit verdünnter Säure umgesetzt und

c) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I



mit Alkylamin in Gegenwart von Säure, dann mit Thionylchlorid in Triethylamin und anschließend mit verdünnter Säure behandelt.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0116974

Nummer der Anmeldung

EP 84 10 1721

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 7)
Y	EP-A-0 057 115 (ROUSSEL UCLAF) * Ansprüche *	1, 19, 20	C 07 J 41/00 C 07 J 1/00 C 07 J 21/00 C 07 J 33/00 C 07 J 43/00 C 07 J 63/00
Y	STEROIDS, Band 37, Nr. 4, April 1981, Seiten 361-382, San Francisco, USA A. BELANGER et al.: "Regio and stereospecific synthesis of 11alpha-substituted 19-norsteroids" * Insgesamt *	1, 19, 20	C 07 J 71/00 A 61 K 31/565 A 61 K 31/58
Y	WO-A-8 303 099 (ROUSSEL UCLAF) * Ansprüche *	1, 19, 20	
Y	FR-A-2 377 418 (ROUSSEL UCLAF) * Ansprüche *	1, 19, 20	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 7)
Y	GB-A-2 073 201 (RICHTER GEDEON) * Ansprüche 1-5, 26-29; Seiten 4-7 *	1, 19, 20	C 07 J 1/00 C 07 J 21/00 C 07 J 31/00 C 07 J 41/00 C 07 J 43/00 C 07 J 33/00
Y	GB-A-2 017 708 (RICHTER GEDEON) * Ansprüche 1-4, 12, 13; Seiten 1-3 *	1, 19, 20	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 16-05-1984	Prüfer HENRY J.C.
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p> <p>E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0116974
Nummer der Anmeldung

EP 84 10 1721

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			Seite 2
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. ⁷)
Y	DE-A-2 748 250 (ROUSSEL UCLAF) * Ansprüche; Seiten 18,19 *	1,19, 20	

Y	FR-A-2 342 990 (SCHERING AG) * Ansprüche 1,3-6; Seite 4 *	1,19, 20	

Y	FR-A-2 244 497 (HOFFMANN-LA ROCHE) * Ansprüche 1-3, 10-12; Seiten 7,8 *	1,19, 20	

Y	US-A-2 900 383 (JOHN A. CELLA) * Insgesamt *	1,19, 20	

P,X	EP-A-0 097 572 (ROUSSEL UCLAF) * Ansprüche 1,20-27; Seiten 25-31 *	1,2,4 6,19, 20	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. ⁷)

Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 16-05-1984	Prüfer HENRY J.C.
<div><div><p>EPA Form 1503 (3) 82</p><p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</p><p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet</p><p>Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie</p><p>A : technologischer Hintergrund</p><p>O : nichtschriftliche Offenbarung</p><p>P : Zwischenliteratur</p><p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p></div><div><p>E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p><p>D : in der Anmeldung angeführtes Dokument</p><p>L : aus andern Gründen angeführtes Dokument</p><p>& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p></div></div>			